CONTRIBUTO ALL'ANATOMIA PATOLOGICA

DELLA

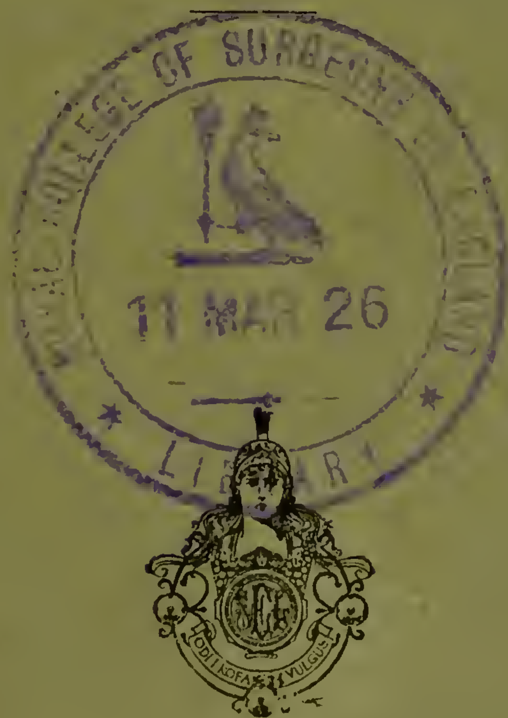
MALATTIA OSSEA DI PAGET

OSSERVAZIONI

DEI DOTTORI

EUGENIO MEDEA e CORRADO DA FANO

ESTRATTO
dal periodico " Il Morgagni " - *N. 6, 1906*



MILANO
SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA
Via Kramer, 4-A — Galleria De Cristoforis 54-55

1906

CONTRIBUTO ALL'ANATOMIA PATOLOGICA

DELLA

MALATTIA OSSEA DI PAGET

OSSERVAZIONI

DEI DOTTORI

EUGENIO MEDEA e CORRADO DA FANO

ESTRATTO

dal periodico " Il Morgagni " - *N. 6, 1906*



MILANO

SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

Via Kramer, 4-A — Galleria De Cristoforis 54-55

1906

Milano, 1906. Tip. Indipendenza — Corso Indipendenza, 23.

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
Istituto di Anatomia patologica (diretto dal dott. A. Visconti)



Notizie storiche. — Le prime notizie riguardo all'anatomia patologica dell'osteite deformante (malattia ossea di Paget) risalgono a casi osservati dallo stesso Paget (11). Le alterazioni riscontrate da questo autore al tavolo anatomico consistevano principalmente:

1.° in un aumento nello spessore delle ossa della vôlta cranica, la cui superficie esterna presentava delle rilevatezze ed era finamente porosa;

2.° in un incurvamento all'innanzi dei femori e delle tibie; la loro superficie era pure scabra ed ineguale; la cavità midollare non era alterata;

3.° in una penetrazione di una nuova massa ossea nella sostanza spugnosa delle estremità articolari, del collo del femore, del grande trocantere, e della rotula.

L'esame istologico delle ossa fu praticato da Butlin che ottenne risultati uguali in 3 casi diversi. I canali di Havers erano ectasici e contenevano disposte in una sostanza omogenea o granulosa delle cellule rotonde simili a leucociti ed altri elementi a morfologia varia simili a quelli che si riscontrano nel midollo osseo in via d'accrescimento; vi erano inoltre delle grandi cellule nucleate, numerose fibre, qualche cellula mieloide e del grasso; gli osteoblasti ed i canalicoli ossei non presentavano modificazioni apprezzabili; accanto alla distruzione si presentava pure una neo-formazione di sostanza ossea.

L'esame anatomico delle ossa alterate nel morbo di Paget fu

praticato pure da Goodhart (4) (Oss. 2.ª), Guinon (5) (Oss. 3.ª), Sharkey (Oss. 25.ª) con risultati pressochè uguali.

Nel 1890 Thibierge (15) riassumeva i dati anatomo-patologici riguardanti le alterazioni ossee in questione, in questi termini: « L'osso presenta un insieme d'osteite rarefacente (canali di Havers larghi e irregolari, qualche volta dentellati ai bordi) e d'osteite condensante (alcuni canali di Havers ristretti, lamelle ossee di nuova formazione) e come è la regola nelle lesioni miste, i sistemi di lamelle che circondano i canali di Havers, non hanno più la disposizione regolare dello stato normale, sono disposti in differenti direzioni. I vasi dei canali di Havers non sono dilatati ».

Pure nel 1890 Stilling (14) pubblicò 3 casi d'osteite deformante seguìti d'autopsia e da ricerche microscopiche in rapporto alle ossa, al midollo spinale e al simpatico.

Nel 1.° caso il midollo spinale ed il simpatico non presentavano nulla di notevole; nel 2.° Stilling ebbe a notare una sclerosi peri-ependimale di non alto grado con un'obliterazione quasi completa del canale centrale tranne che nella porzione cervicale inferiore e dorsale superiore; inoltre la presenza d'una proliferazione di nevroglia tra il 5.° ed il 6.° nervo cervicale. Quivi, l'autore riscontrò la presenza d'un piccolo tumoretto, rotondo, del diametro d'un millimetro. L'autore non dice di quale natura fossero gli elementi costitutivi del tumoretto. Nel 3.° caso il midollo spinale non venne esaminato.

Un più completo esame delle alterazioni ossee venne fatto da Stilling; la descrizione ch'egli ne dà è, si può dire, rimasta classica sino ad oggi, essa è riassunta assai bene nella tesi di Barthélemy (1):

« Da un taglio fatto perpendicolarmente alla superficie del cranio, si vede che la differenza tra i tavolati interni ed esterni e la diploe non esiste più. A queste tre zone ossee normali si è sostituito un tessuto spugnoso, areolare. Le trabecole ossee che lo compongono hanno dei bordi irregolari in rapporto a numerose lacune di Hoswship: esse presentano in alcuni punti delle soluzioni di continuità dovute al processo di riassorbimento.

« Pure gli strati ossei più superficiali non sono rispettati. Nelle lacune di Hoswship e nelle cavità dovute al riassorbimento si trovano delle cellule giganti del midollo, in così gran numero che si crederebbe d'aver sotto gli occhi una superficie di riassorbimento tipica.

« Parallelamente al processo osseo-distruttore si osservano

dei fenomeni di ricostituzione ossea. Sotto il periostio esiste uno straterello di tessuto osseo giovane; alla superficie di alcune lamelle ossee non interessate, si constata l'apposizione di uno strato osseo non calcificato, più o meno largo, colorantesi bene col carminio; numerosi setti calcificati sono riuniti da altri non calcificati. Questi strati non calcificati vengono man mano a colmare i vuoti che sono in rapporto col processo di riassorbimento. La sostanza non calcificata si differenzia ovunque molto nettamente dalla sostanza calcificata: non sembra ch'essa debba la sua origine a un processo di decalcificazione; essa ha, al contrario, i caratteri del tessuto osseo giovane e possiede spesso degli osteoblasti ben sviluppati, a prolungamenti ramificati.

« Il midollo osseo è formato da un tessuto connettivo fibrillare, riccamente vascolarizzato e più o meno ricco di cellule. Tra queste si trovano delle cellule connettivali fusiformi a grosse granulazioni e altre cellule poligonali a protoplasma granuloso; si trovano pure delle cellule giganti e dei leucociti riuniti in ammassi; sonvi pure delle cellule adipose.

« Nelle ossa lunghe affette dal processo morboso si trovano delle alterazioni analoghe. Nello spessore del tessuto compatto si è installato in parecchi punti, un tessuto spugnoso che ricorda appena la struttura normale dell'osso. Le trabecole che limitano la cavità midollare sono molto sottili. Il guscio nodoso, formato dal periostio alla superficie dell'osso, è formato da trabecole ossee molto sottili, separate l'una dall'altra da larghi alveoli riempiti d'un midollo ricco di grasso. Alcune di queste trabecole sono formate da un tessuto osseo fibrillare, senza la più piccola traccia di calcificazione.

« Alcune trabecole più antiche, per la maggior parte calcificate, presentano i bordi non calcificati descritti più sopra. Così pure nella sostanza compatta antica, si trovano delle parti di recente formazione limitate da osteoblasti ».

L'autore aggiunge « che in alcuni punti questi strati neoformati vengono a colmare le anfrattuosità ed a ostruire i canali vascolari ossei; esistono così accanto ai canali dilatati e alle cavità anfrattuose (osteite rarefacente) dei canali e delle cavità ristrette oppure ostruite (osteite condensante) ».

Nel 1892 Moizard e Bourges (10) hanno pubblicato un caso d'osteite deformante riscontrando un certo grado di rarefazione delle ossa studiate previa decalcificazione.

Per trovare nuove osservazioni circa l'anatomia patologica del morbo di Paget bisogna venire fino al 1894 al caso pubblicato

da GILLES DE LA TOURETTE e MAGDELAINE (2) seguito d'autopsia, dall'esame microscopico dei diversi organi e dall'analisi chimica delle ossa.

Il midollo spinale (esaminato da GOMBAULT) pareva sano ad un semplice esame macroscopico; ma in seguito ad opportuno indurimento in liquido di MUELLER ed a colorazione delle sezioni con picro-carminio e col metodo di WEIGERT-PAL si potè rilevare una lesione dei cordoni posteriori, di particolare evidenza nella regione dorsale, meno accentuata a livello della porzione lombare. Questa lesione consisteva in una rarefazione leggera delle fibre nervose, accompagnata da un certo grado d'ispessimento del tessuto di sostegno; non si trattava cioè di una vera e propria sclerosi dei cordoni posteriori. Anche la porzione posteriore del cordone laterale presentava una diminuzione delle fibre mieliniche. Venne pure praticato un esame chimico delle ossa, esame che mise in evidenza che il rapporto delle sostanze organiche rispetto alle sostanze minerali era disceso a 18,70 °/₀ mentre normalmente varia tra 25 e 32 °/₀.

Pure nel 1894 A. ROBIN (13) in un malato affetto da morbo di PAGET e venuto a morte trovò, coll'analisi chimica delle ossa, un aumento notevole dei materiali inorganici (57 °/₀ invece che 30 °/₀).

Nella *Nouvelle Iconographie* dell' anno 1896 GILLES DE LA TOURETTE e MARINESCO (3) riportano i risultati di due nuove autopsie. Gli autori hanno fatto oggetto di particolare osservazione il sistema nervoso e sopratutto il midollo spinale, fissato in liquido di MUELLER e colorato col picro-carminio e col WEIGERT-PAL. In uno dei casi essi riscontrarono nel midollo così trattato una rarefazione leggera delle fibre nervose, con un lieve ispessimento del tessuto di sostegno nella regione dei cordoni posteriori nella porzione dorsale e lombare. In questo caso l'esame chimico delle ossa aveva fatto risaltare un'enorme diminuzione delle sostanze organiche e l'esame microscopico delle stesse aveva dimostrato una rarefazione dell'osso sia alla superficie sia in profondità in vicinanza immediata del canale centrale. Nell'altro caso venne praticato anche l'esame dei nervi periferici, che erano aumentati di volume per iperplasia della guaina connettivale esterna e del connettivo intrafascicolare (periendonevrite). Quanto al midollo spinale in questo caso gli AA. riscontrarono una rarefazione delle fibre nervose nella porzione dorsale in rapporto alla parte media dei cordoni posteriori e alla zona radicolare posteriore.

Nel 1897 L. LEVI (8) pubblicò un caso di morbo di PAGET, da lui studiato in vita anche dal punto di vista radiografico, seguito poi d'autopsia e da uno studio istologico del midollo spinale e degli altri organi che apparivano macroscopicamente alterati (esistevano in questo caso anche alterazioni cardio-vascolari rilevanti, tubercolosi pleuro-polmonare e peritoneale). Oltre un leggero grado di cirrosi epatica d'origine portale, oltre una sclerosi accentuata del corpo tiroide, esistevano delle interessanti alterazioni nel midollo spinale (colorato col picro-carminio in massa e col PAL) caratteristiche di una sclerosi pseudo-sistematica d'origine vascolare, predominante nei fasci di GOLL e piramidali, e più accentuate in rapporto alla regione dorsale. Inoltre l'esame del nervo sciatico praticato col metodo di AZOULAY dimostrava una rarefazione diffusa delle guaine mieliniche.

Il caso di HUDELO e HEITZ (1901) (7) mentre non ha che scarsa importanza dal punto di vista clinico per il brevissimo tempo durante il quale gli AA. poterono studiare l'ammalato in vita (24 ore), ne ha molta dal punto di vista anatomo-patologico.

Di notevole nella storia clinica non si rileva altro che la melanodermia intensa dalla quale l'ammalata era affetta, e il non essere interessate dal processo d'osteite deformante le ossa del cranio.

L'autopsia venne praticata 24 ore esatte dopo la morte, essa mise in rilievo che causa della morte era stata una grave bronco-polmonite; altre lesioni importanti non vennero riscontrate che nei reni, i quali presentavano considerevole atrofia della sostanza corticale e fortissime aderenze colla capsula, la quale non poteva essere svolta; entrambi presentavano una grossa cisti. La tiroide era atrofica e non pesava che 10 gr.; le capsule surrenali, la pituitaria, il cervello, il cervelletto, il bulbo ed il midollo spinale sembravano normali ad un semplice esame macroscopico.

Per quanto riguarda le ossa, gli autori poterono constatare che il cranio e la colonna vertebrale non erano affatto alterati; solo il promontorio sporgeva fortemente nel piccolo bacino.

Delle altre ossa le più interessate dal processo erano: l'ulna destra che era raccorciata nella sua lunghezza ed ipertrofica nella diafisi, d'aspetto rugoso e poroso; il radio destro; le ossa della gamba destra fuse assieme nei loro $^2/_3$ inferiori; la tibia ed il perone sinistro. Gli autori presentano nella loro memoria alcune riuscitissime fotografie e radiografie delle ossa più interessate dal processo, molto più dimostrative di qualunque de-

scrizione Gli autori fecero praticare l'esame chimico d'un frammento della tibia sinistra; dalle cifre che essi dànno risulta un aumento notevole delle sostanze organiche con una corrispondente diminuzione delle sostanze minerali.

Sostanze organiche	39.2	%	nor.	33.30
» minerali	60.8	»	»	66.70
Rapporto dei diversi sali:				
Fosfato di calcio	48.2		»	56.3
» di magnesia	1.8		»	1.69
Carbonati e cloruri	9.2		»	9.60

L'esame istologico delle ossa venne praticato su sezioni di tibia fatte colla sega, affilate colla pietra, e montate in glicerina. In esse si notavano numerose cavità larghe talvolta fino 2 mm.; le trabecole ossee avevano perduta la loro disposizione circolare attorno ai canali di Havers; in qualche punto si notavano invece delle zone affatto compatte; il fatto più caratteristico dicono gli autori, di queste sezioni d'osso, era lo scompiglio di tutto il sistema lamellare, la perdita della disposizione circolare delle lamelle attorno ai canali di Havers, il mutato ordine architettonico dell'intero osso.

L'esame istologico dei vari organi mise in evidenza quanto segue:

Lesioni d'indole arteriosclerotica del fegato; ispessimento della capsula della milza, sclerosi delle piccole arterie, e dei tratti connettivali; una condizione generale d'atrofia dei reni, consecutiva probabilmente a formazioni cistiche; nulla di notevole per quanto riguarda la pituitaria; sclerosi intensa della tiroide con ipertrofia del connettivo, obliterazione delle arteriole, infiltrazione diffusa di cellule rotonde; sclerosi intensa delle capsule surrenali le quali furono esaminate molto accuratamente a cagione dell'intensa melanodermia che l'ammalata presentava in vita; gli autori non poterono rilevare che un'atrofia del tessuto proprio delle capsule ed una ipertrofia notevole del connettivo che s'andava sostituendo al tessuto ghiandolare, dando luogo ad un gravissimo processo di retrazione di tutto l'organo. Venne pure praticato l'esame del sistema nervoso. Nulla di notevole venne notato dagli autori nelle circonvoluzioni cerebrali e nel bulbo.

Del midollo spinale, gli autori studiarono sezioni dei rigonfiamenti cervicale e lombare. Le cellule vennero esaminate col metodo di Nissl ma non presentavano che alterazioni assai lievi (stato pulverulento delle zolle cromatofile, migrazione del

nucleo, una notevole degenerazione pigmentale). Alcuni pezzi dei rigonfiamenti cervicale e lombare vennero fissati in liquido di MUELLER, e le sezioni colorate parte col carmino parte col metodo WEIGERT-PAL. Gli autori poterono rilevare un ispessimento della pia madre in tutta la sua circonferenza; obliterazione del canale centrale, ispessimento della nevroglia, sclerosi arteriosa e peri-arteriosa.

Col metodo di PAL gli autori poterono rilevare inoltre una leggera rarefazione delle fibre della zona di LISSAUER a cominciare dalla porzione inferiore del midollo dorsale fino alla porzione sacrale; la rarefazione si continuava leggermente nell'angolo postero-interno del cordone laterale. Secondo gli autori si tratta di lesione d'origine vascolare in un midollo senile.

Gli autori hanno infine esaminato il nervo tibiale; essi non hanno rilevato che un ispessimento della guaina di SCHWANN e un assottigliamento della guaina mielinica, si trattava in complesso d'una lieve nevrite d'origine vascolare.

Gli autori terminano il loro lavoro con un riassunto delle diverse ipotesi poste innanzi circa la patogenesi dell'osteite deformante. Essi ne concludono che le loro ricerche non possono venir sfruttate in appoggio di nessuna di tali ipotesi e che per il momento si deve confessare di non conoscere la lesione iniziale, il punto di partenza delle deformazioni ossee del morbo di PAGET.

Tra i lavori più recenti sono da ricordarsi quello di MÉNÉTRIER e GAUKLER (1903) (9). Gli autori hanno pubblicato i risultati istologici di due casi i quali vennero studiati specialmente dal punto di vista dell'esame delle ossa; le osservazioni degli autori confermano le precedenti, nè staremo a ripeterle, per evitare lungaggini.

Ancor più recentemente VINCENT (1904) (16) nella sua tesi riporta tradotto dall'inglese un caso già pubblicato da HACKARD (6) nel *The American Journal of. the medical science*, 1901. Di questo caso venne praticata l'autopsia; di notevole un grosso sarcoma della porzione frontale del cervello; il tumore aveva perforato l'osso e si era portato al disotto della cute. L'esame istologico delle ossa dimostrò che esse erano colpite da un processo d'osteite e che le loro alterazioni corrispondevano a quelle descritte da PAGET, STILLING ed altri. Il sistema nervoso non venne esaminato.

Abbiamo così riassunto rapidamente quanto venne finora riscontrato dal punto di vista anatomo patologico dai diversi AA.

nella malattia di Paget: di proposito non ci siamo soffermati sui particolari clinici dei singoli casi.

Però, a proposito del caso da noi esaminato, crediamo utile di porre — sia pure assai in succinto — sotto gli occhi del lettore i principali fatti clinici presentati dalla malata della quale riferiamo l'autopsia, ricordando che il caso clinico venne pubblicato in questo stesso giornale dai dottori Ulrico Rusconi e Angelo Sconfietti (12) (*), dalla pubblicazione dei quali togliamo queste notizie.

L'ammalata era una donna di 65 anni, casalinga, nata e domiciliata a Milano, entrata nell'Ospedale Maggiore il 19 maggio 1901. I medici che redassero la storia clinica non rilevarono nulla di particolarmente notevole, nel gentilizio e nell'anamnesi remota dell'ammalata; essi dicono inoltre che l'ammalata non *sofferse mai sifilide*.

La malattia in questione si sarebbe iniziata cinque anni prima dell'ingresso della paziente nell'ospedale; essendo essa venuta a morte nel 1903 la malattia avrebbe avuto in questo caso la durata complessiva di circa otto anni.

I primi disturbi avvertiti dall'ammalata sarebbero consistiti in cefalea diurna di modica intensità insorgente ad accessi; senso di peso al capo, facile stanchezza e debolezza generale, vertigini, difficoltà nella deambulazione.

A poco a poco la debolezza generale si andò accentuando, insorse incontinenza delle urine, la deambulazione divenne difficilissima e poi impossibile; infine non fu più neppur possibile all'ammalata di reggersi in piedi.

Contemporaneamente a questi disturbi d'indole subiettiva andarono manifestandosi alterazioni ossee degli arti, del torace e del cranio caratterizzate da incurvature progressive delle ossa lunghe, da aumento progressivo del volume della calotta cranica.

L'esame dell'ammalata potè mettere in evidenza questi fatti principali:

1.° Un enorme sviluppo delle ossa craniche.

2.° La mancanza di tutti i denti, tranne i quattro incisivi e i due canini inferiori.

3.° Uno spiccato prognatismo.

4.° Un allungamento ed appiattimento delle clavicole, la curva anteriore delle quali era alquanto esagerata.

5.° Una specie di incurvamento od infossamento del capo fra le spalle dovuto ad una grave deformità della porzione cervicale della colonna vertebrale. Dicono anzi i redattori della storia clinica: « La regione cervicale posteriore è trasformata in una concava imbutiforme infossatura; colla palpazione non si possono rilevare le apofisi delle vertebre all'infuori di quella della VII ».

6.° Una lieve lordosi alla regione lombare ed un incurvamento all'esterno dell'osso sacro.

7.° Un particolare ampliamento e svasamento di tutto il bacino.

8.° Un incurvamento ad S nel senso antero-posteriore di entrambi gli omeri, ma più evidente a sinistra. Incurvamento pure di entrambi gli avambracci con curva concava in avanti, maggiore a destra. Lussazione del capo articolare dell'ulna in entrambe le articolazioni radio-carpiche. Incapacità delle dita d'ambo le mani a chiudersi completamente per formare il pugno.

9.° Deformazione notevole dei femori, della tibia e del perone più o meno curvati rispetto ai loro assi normali. Aumento in volume del ginocchio sinistro.

(*) È curioso l'equivoco nel quale sono caduti alcuni autori stranieri i quali — confondendo il nome col cognome dei due autori suddetti — hanno battezzato il caso in parola come caso di « Ulrico e Angelo » anzichè di Rusconi e Sconfietti.

Per dare al lettore un'idea approssimativa delle deformità scheletriche presentate dall'ammalata, riportiamo qui alcune delle principali misure prese dagli AA. suddetti:

Capo:			
	Circonferenza del cranio	mill.	630
	Diam. occip.-front	»	204
	» biparietale	»	176
	Diam. mento-bregmatico	»	206
	» bizigomatico	»	94
	Distanza rettilinea fra gli angoli del mascellare inf.	»	80
Bacino:			
	Diam. obliquo destro	cent.	20
	» » sinistro	»	20
	Coniugata esterna	»	21 1/2
	Dist. fra le 2 creste iliache	»	28
	Circonferenza pelvica	»	81
Arto superiore:			
	Grande apertura	m.	1.47
	Lunghezza arto destro	cent.	61
	» » sinistro	»	60
Arto inferiore:			
	Arto destro	cent.	76
	» sinistro	»	76
	Lunghezza totale del corpo	m.	1.33

L'ammalata venne a morte il 2 luglio 1903 e l'autopsia eseguita dal dott. Gilardini, alla presenza del prosettore dell'Ospedale Maggiore dott. A. Visconti.

***

Riproduciamo qui in riassunto il protocollo dell'autopsia, come venne compilato sotto la guida del dott. A. Visconti:

Cadavere di donna a:

Scheletro mal conformato secondo la descrizione fatta in vita, della lunghezza di m. 1,30; *nutrizione* generale assai deficiente; *colore* della cute in genere bianco-giallognolo-sporco; *macchie ardesiache* alle regioni posteriori del tronco.

Capo. — *Cuoio capelluto* con pannicolo adiposo ipotrofico, giallo-aranciato.

Pericranio alquanto ispessito e qua e là chiazzato di punti rossi per parziale iperemia, corrispondenti ad altrettanti punti e chiazze della superficie esterna della calotta ossea.

Calotta ossea brachicefala:

Circonferenza massima	mm.	615
Semi circonf. anteriore	»	325
» » posteriore	»	290
Curva fronto-occipitale	»	390
» bisauricolare.	»	340
Diametro trasverso massimo	»	179
» antero-posteriore massimo . .	»	203
Indice cefalico	=	88.3

Peso della calotta ossea aumentato, risonanza diversa secondo le regioni, in generale però assai meno alta del normale, l'altezza maggiore si ha in corrispondenza del vertice, poi si fa discretamente bassa in corrispondenza del frontale ed ancor più bassa nella regione occipitale. Le *suture* sono affatto scomparse. In corrispondenza della parte mediana ed alta del frontale qualche chiazzetta di colore ardesiaco data probabilmente da iperemia della tavola esterna.

Spessore	del frontale	mm.	12
»	del parietale	»	14
»	dell'occipitale	»	15

La superficie interna della calotta cranica è in genere irregolare per iperostosi piatta. I parietali e l'occipitale presentano solcature trasversali oblique dall'esterno verso la linea mediana corrispondenti ad altrettanti vasi della superficie esterna della dura madre e ciò in modo assai più pronunciato a sinistra che a destra.

Base cranica, asimmetrica; il pavimento della fossa anteriore sinistra alquanto più elevato del corrispondente di destra è di circa un centimetro meno largo. La fossa media di sinistra più rialzata che quella di destra pure meno ampia ed anche il suo diametro antero-posteriore di 1 centimetro più corto di quello della destra.

Le fosse posteriori simmetriche; la parte della base cranica che corrisponde allo sfenoide ed all'apofisi basilare dell'occipitale in genere notevolmente sviluppata. Il *foro occipitale* alquanto e uniformemente impiccolito.

Dura madre notevolmente ispessita, tenacemente adesa alla superficie interna della calotta ossea, specialmente lungo la linea mediana. *Arterie meningee* medie rigide.

Pia madre opacata, specie lungo il decorso dei vasi, in genere assottigliata.

Encefalo, peso gr. 1280. Circonvoluzioni appianate, solchi ravvicinati. Consistenza del cervello un po' minore del normale; sostanza corticale in genere ipotrofica; sostanza midollare oligoemica; ventricoli laterali alquanto ectasici, specialmente il sinistro che contiene circa due cucchiai di siero citrino, rossigno-torbidiccio. Ependima dei ventricoli laterali alquanto più arborizzato del normale. Volta a quattro pilastri e corpo calloso rammolliti per encefalo-malacia cadaverica. In corrispondenza della parte media del talamo ottico, tanto di destra che di sinistra, una chiazza di vasi ectasici, un po' più pronunciata a sinistra dove la sostanza cerebrale circostante per una piccola zona è alquanto rammollita. Tutta la massa encefalica in genere alquanto edematosa. Iperemica la superficie di sezione del ponte di Varolio.

Cervelletto, nulla di speciale.

Ghiandola pituitaria, di dimensioni normali; viene fissata in *alcool* per ulteriore esame microscopico.

Midollo spinale. Viene estratto e posto ad indurire in liquido di Müller per ulteriore esame microscopico, nulla di notevole macroscopicamente.

Arterie della base (silviane, carotidi interne, esagono del Villis) discretamente ateromatose.

Colonna vertebrale, note d'osteite rarefacente: per le deformità, vedi descrizione fatta nella storia clinica.

Bocca e collo. — *Lingua* coperta da patina brunastra.

Mucosa faringea alquanto opacata ed iperemica.

Mucosa esofagea opacata ed iperemica nei suoi due terzi superiori con sviluppo discreto delle cripte mucose.

Mucosa laringea alquanto iperemica, così pure quella dei bronchi.

Ghiandole linfatiche peritracheali antracotiche, un po' edematose.

Ghiandola tiroide, normale.

Torace. — Altezza del diaframma alla quarta costa d'ambo i lati. Rapporti viscerali normali. Assenza di liquido nelle cavità pleuriche, che sono tappezzate da pleure d'aspetto normale.

Polmone destro. Peso: gr, 380. Marcata antracosi pleurica; lobo supe-

riore marcatamente enfisematoso; lobo inferiore notevolmente iperemico per polmonite ipostatica.

Polmone sinistro. Peso: gr. 320. Pure marcata l'antracosi pleurica; lobo superiore enfisematoso; lobo inferiore nelle stesse condizioni del destro.

Pericardio, lievemente opacato; discretamente ricco di adipe il connettivo sottopericardico della faccia anteriore del ventricolo destro

Cuore. Peso gr. 340. Diametro trasv.: cent. 11; diametro vert.: cent. 10 $^1/_2$; spessore cent. 4; spessore del ventricolo sinistro: mm. 15; spessore del ventricolo destro: mm. 5. Miocardio floscio, di color rosso-giallognolo; orifizio auricolo-ventricolare sinistro normale; orifizio auricolo-ventricolare destro lievemente ectasico; sufficienti le valvole aortica e polmonare.

Valve della mitrale ispessite per endocardite cronica, alquanto accorciate, specie la sinistra che presenta alla sua base per tutta la lunghezza un ingrossamento da endocardite cronica verrucosa calcificante.

Valve dell'aorta alquanto ispessite specie verso i margini e la inserzione per endocardite aortica cronica. Alcune piccole chiazze ateromasiche appena al disopra delle valvole aortiche.

Valve della polmonare normali.

Valve della tricuspide con piccole chiazze d'inspessimento per endocardite cronica.

Endocardio dell'orecchietta sinistra alquanto opacato, l'orecchietta stessa alquanto ectasica.

Aorta, discreto ateroma dell'arco e dell'aorta toracica, più pronunciato nella porzione addominale dell'aorta, la quale presenta alcune chiazze di processo ateromatoso allo stadio di calcificazione, e qualche piccolo focolaio ateromatoso circondato da chiazze ardesiache probabilmente da stravasi dati dai vasa-vasorum.

ADDOME — *Stomaco*: mucosa gastrica un po' accatarrata.

Intestino tenue discretamente accatarrato. Pareti del colon trasverso notevolmente assottigliate in corrispondenza degli angoli del colon.

Mesenterio normale.

Fegato. Peso gr. 920. Diametro trasv. cm. 24; diametro vert. del lobo destro cm. 14; del lobo sinistro cm. 15; spessore massimo cm. 3,7.

Il lobo destro nella sua porzione anteriore è assottigliato per un tratto dell'altezza di circa 6 cm. e limitato da una zona di periepatite cronica pronunciata per deformità scheletrica della gabbia toracica.

La consistenza del fegato è un po' maggiore del normale. Alla sezione la superficie è di colore rossastro, un po' intorbidata, marezzata di punti giallastri; i lobuli sono in genere piccoli con vena centrale più piccola del normale, qua e là circondata da zone rosso-bigiastre, ed in molti lobuli la zona centrale è giallognola.

Alla parte anteriore del legamento falcato la glissoniana è in un punto molto ispessita per parziale periepatite cronica. La cistifellea contiene notevole quantità di bile atra, densa e due calcoli.

La bile fluisce bene nel duodeno.

Pancreas, un po' più consistente del normale, alquanto iperemico.

Milza. Peso gr. 150. Diametro vert. cm. 13 $^1/_2$; diametro trasv. cm. 7; spessore cm. 3; glissoniana un po' opacata; superficie di sezione rosso-sbiadita marezzata da punti a strie bianchiccie per iperplasia trabecolare. Consistenza discretamente aumentata. Ateroma spiccato dell'arteria splenica.

Reni. Di volume e forma normali: consistenza un po' aumentata; peso di ciascuno gr. 120. La capsula un po' ispessita si svolge con qualche difficoltà. La superficie esterna è lievemente granulosa. La superficie di sezione è intorbidata; la sostanza corticale di color bigio-giallognolo. Piccole cisti miliari disseminate nella sostanza corticale.

Uno dei reni a circa metà della lunghezza del suo margine convesso presenta in corrispondenza della sostanza corticale un'isola d'incipiente degenerazione cistica (multipla).

Capsule surrenali. Alquanto ipermegaliche: diametro trasv. cm. 6 $^1/_2$; diametro vert. cm. 3 $^1/_2$; spessore massimo mm. 8.

Alla sezione spiccata la zona pigmentata; congesta la zona midollare;

alquanto più sviluppata la porzione corticale disseminata di punti giallognoli.

Vescica. Mucosa lievemente a colonne con lieve iperemia del collo vescicale.

Utero, ipotrofico;

Ovaie, di volume normale; capsula discretamente ispessita.

Risultato dell'esame istologico (*)

Vennero raccolti e fissati in vari liquidi per ulteriori ricerche microscopiche vari frammenti delle ossa più colpite dall'affezione (*femore*, *omero*, *cranio*, *colonna vertebrale*), alcuni pezzetti di *pancreas*, di *rene*, di *fegato*, di *midollo osseo;* le *capsule surrenali*, le *ovaie*, le *arterie silviane*, la *pituitaria*, il *midollo spinale*, un *piccolo tumoretto dell'intestino.*

Quando i pezzi giunsero in nostro possesso erano già stati variamente fissati sicchè non poterono essere istituite che quelle ricerche microscopiche che erano compatibili coi fissatori usati; così pel midollo spinale *fissato per intero* in liquido di Müller non fu possibile ricercare con qualcuno dei più moderni metodi d'indagine (Weigert, Benda, ecc.) se la nevroglia presentasse alterazioni d'indole regressiva o progressiva; del midollo osseo fissato in liquido di Müller, il quale male si presta per uno studio accurato delle fine alterazioni degli elementi cellulari, non si poterono praticare quelle indagini che il caso avrebbe forse richiesto.

Ossa. Vari frammenti di differenti ossa dopo fissazione prolungata in liquido di Müller, e accurata lavatura in acqua corrente vennero decalcificati in una soluzione acquosa al 10 % di acido nitrico ; passati poi per la serie degli alcooli vennero inclusi secondo il metodo del solfuro di carbonio (passaggi successivi per miscele di alcool assoluto e solfuro di carbonio, solfuro di carbonio puro, miscele di solfuro di carbonio e paraffina solubili a temperature crescenti da quelle della stanza a 45°; paraffina pura a 52-53°).

Le sezioni vennero colorate con carminio-allume, picro-carminio, ematossilina eosina, fucsina; montate parte in glicerina, parte in balsamo previ opportuni passaggi per gli alcooli e rischiaramento in xilolo.

Facciamo subito rilevare che per l'eccessiva durata della per-

(*) I pezzi appartenenti al caso in questione vennero, già fissati, consegnati gentilmente ad uno di noi, dal dott. Gilardini (allora 1.° Assistente nel Gabinetto Anatomo-Patologico) che qui ringraziamo vivamente.

manenza in liquido di MÜLLER i pezzi da esaminarsi non si presentavano in condizioni affatto opportune; d'altra parte siccome i reperti nostri non differiscono essenzialmente da quelli degli altri autori, ci limitiamo a dire che dall'esame di numerosi preparati appartenenti a differenti ragioni si potè concludere per « l'esistenza di una rarefazione lacunare con sostituzione di tessuto osteoide riccamente vascolarizzato ».

In molte parti invece si osservava l'esistenza di un tessuto molto più compatto che di norma: quivi era andata perduta la classica disposizione circolare delle lamelle attorno ai canalicoli di HAWERS così che si poteva confermare, almeno in molte delle sezioni esaminate, il reperto di parecchi autori che hanno richiamato l'attenzione sulla mutata disposizione architettonica delle ossa esaminate.

Quanto all'esame chimico delle ossa, ecco il risultato dell'analisi praticata gentilmente del chiarissimo prof. MENOZZI, direttore del Laboratorio di Chimica agraria della R. Scuola superiore di agricoltura di Milano, che qui ringraziamo vivamente.

Umidità	10,75 %
Sostanze organiche	32,78 »

Anidride carbonica	2,84 %	pari a	Carbonato di calcio	6,46 %
» fosforica	22,97 »		Fosfato di calcio	48,20 »
Ossido di calcio	29,74 »		» di magnesio	1,64 »
» di magnesio	0,75 »			

Tracce di cloruri.

Midollo osseo. — Venne esaminato quello dell'osso femore.

Riferiamo il risultato dell'esame microscopico del *midollo osseo* per quello che può valere, poichè la fissazione (in liquido di MUELLER) non era certamente, come si disse, la più opportuna. L'inclusione venne fatta in paraffina e le sezioni colorate in parte coll'ematossilina-eosina, in parte colla miscela triacida di ERLICH.

All'esame dei preparati spiccano in gran numero gli eosinofili: scarsissimi sono i polinucleari. In numero maggiore della norma invece sono gli elementi pigmentiferi. Non si può dire se sianvi delle mitosi. Esistono inoltre degli elementi che parrebbero dei mielociti rigonfiati, vacuolizzati, ma sulla natura dei quali non potemmo in via assoluta pronunciarci, data la difettosità della fissazione. Scarsi assai sono i megacariociti.

Certo da un esame fatto in simili condizioni non siamo autorizzati a trarre delle conclusioni decise: soltanto si può esclu-

dere un processo di fibrosi (non ispessimento delle trabecole connettive, nè neoformazione di vasi); così pure è lecito ritenere che non si tratta di un midollo infiammatorio (assenza di polinucleari): esistono gli esiti di una distruzione dei globuli rossi (deposito di pigmento nelle cellule), ma non si può asserire che il midollo si trovi in uno stato di reazione ematopoietica.

Pancreas. Non presentava alcuna alterazione notevole.

Fegato. I pezzi già fissati in alcool vennero trattati secondo le solite modalità tecniche; le sezioni colorate coi metodi comuni e col tricromico di Cajal per mettere in evidenza un'eventuale ipertrofia del connettivo interstiziale.

Si potè rilevare:

1.° Una discreta stasi sanguigna con dilatazione abbastanza rilevante della rete capillare intralobulare.

2.° Una lieve ipertrofia del connettivo interstiziale.

3.° Un ispessimento delle pareti dei vasi arteriosi specialmente a carico della tonaca media.

4.° Le cellule epatiche sembravano normali; molte di esse presentavano un deposito di pigmento bruno.

Reni. Pezzi pure fissati in alcool e trattati come di solito.

Sezioni colorate con metodi comuni e col metodo tricromico di Cajal.

Si rileva:

a) Nella sostanza midollare i canalicoli hanno l'epitelio abbastanza ben conservato, sebbene in qualche punto sia caduto; in alcuni canalicoli formazione di cilindri.

Il connettivo interstiziale è leggermente ipertrofico.

Alcuni capillari sono dilatati e pieni di sangue,

b) Nella sostanza corticale i glomeruli sono normali.

V'ha una leggera ipertrofia della tonaca media delle arterie e del connettivo interstiziale.

Qualche capillare è pure dilatato e pieno di sangue.

Quanto alle *capsule surrenali*, si deve dire che la fissazione (alcool) lascia assai a desiderare. I pezzi vennero inclusi in paraffina e le sezioni colorate col metodo tricromico di Cajal, col carmallume, coll'ematossilina-eosina. Torna difficile, data la fissazione, la distinzione tra le due sostanze. Si vedono delle porzioni di tessuto che appaiono alterate, ma delle quali non si può dire se siano in degenerazione grassa o in necrosi: si osserva che, nella zona spugnosa, il protoplasma degli elementi appare alquanto più spugnoso che di norma.

Nella porzione corticale (zona spugnosa e zona fascicolata) si osservano delle isole in necrobiosi.

Del resto si deve dire che non esistono emorragie nè infiltrazione leucocitaria e nemmeno iperemia o notevole aumento del connettivo. Data la fissazione, non si può dire se siavi o meno aumento del grasso (lecitina) nella sostanza corticale. Negli elementi della zona reticolata si osserva solo pigmento.

Ovaie. Fissazione dei pezzi in alcool, trattazione come di solito, inclusione secondo il metodo del solfuro di carbonio.

S'incontrò una grandissima difficoltà nel fare i tagli a cagione della durezza lapidea de' pezzi, dovuta in parte al liquido fissatore, in parte al tessuto stesso che si mostrò al microscopio, previe opportune colorazioni, costituito quasi esclusivamente da connettivo fibroso e fittissimo che aveva sostituito quasi per intero gli elementi caratteristici dell'organo.

La struttura propria dell'ovaia era irriconoscibile; ogni distinzione fra sostanza corticale e midollare scomparsa.

Intestino. Nulla di notevole.

Tumoretto. Trattavasi di un piccolo *fibromino* della grandezza di un pisello.

Arteria silviana. Note di peri- ed endo-arterite.

La *pituitaria* venne fissata in alcool e colorata coi metodi comuni. Tanto i nuclei quanto i protoplasmi delle cellule della porzione epiteliale sono profondamente alterati ma non è possibile asserire se la lesione è dovuta a fatti cadaverici o ad alterazioni avvenute in vita; tuttavia è da notarsi a questo proposito che la ghiandola appariva disseminata di emorragie puntiformi; si osservano inoltre molti vasi dilatati e ripieni di corpuscoli rossi.

Midollo spinale. Il midollo spinale che era stato fissato in Müller venne esaminato nelle sue diverse porzioni col metodo di Pal, riguardo alla possibile esistenza di degenerazioni a carico dei fasci delle fibre che ne fanno parte. Si praticò però anche un esame delle cellule tanto delle corna anteriori che delle corna posteriori in diverse regioni del midollo; ci potemmo servire però soltanto dei soliti metodi (carmino, ecc.) perchè il genere della fissazione non si prestava a un esame con metodi più adatti (Nissl, ecc.). Le cellule apparvero normali per forma e per grandezza: anche la struttura grossolana delle cellule apparve normale. Il nucleo e il nucleolo erano evidenti, il nucleo era situato nel centro della cellula ed era di forma rotondeggiante, normale. Si notava nella maggior parte delle cellule un abbondante deposito di pigmento giallastro, generalmente ammassato in un punto della cellula, tra il nucleo e la periferia cellulare.

Ecco, brevemente esposto, il risultato dell' esame del midollo spinale, praticato col metodo di Weigert-Pal, nei differenti segmenti del midollo spinale.

Midollo cervicale. In rapporto ai segmenti superiori si osserva una rilevante deformazione *in toto* del midollo, da mettersi con tutta probabilità in rapporto alle deformità presentate dall'ammalata alla colonna vertebrale: il setto mediano anteriore ha assunto la forma di una falce e si notano gravi lesioni distruttive, specialmente in rapporto ai cordoni posteriori e al fascio piramidale laterale sopratutto a sinistra.

Prescindendo da queste alterazioni e prendendo in considerazione i segmenti inferiori del midollo cervicale si osserva:

1.° Degenerazione lieve d'ambo i fasci piramidali diretti, più spiccata a destra; 2.° degenerazione d'ambo i fasci piramidali crociati, più rilevante a sinistra; 3.° lieve degenerazione dei fasci cerebellari diretti, più spiccata a destra; 4.° riguardo ai cordoni posteriori la degenerazione interessa tanto il fascio di Goll che quello di Burdach, specialmente nella loro porzione più anteriore, compresa la zona ventralis (cornu-commissurale); sono pure interessate, ma lievemente, la zona radicolare posteriore, e la zona terminalis di Lissauer.

Riguardo al *midollo dorsale* si osserva: 1.° una lieve degenerazione dei fasci piramidali diretti, piu rilevante a destra; 2.° una notevole degenerazione dei fasci piramidali laterali, specialmente a sinistra; 3.° una lieve degenerazione del fascio cerebellare diretto specialmente a sinistra; 4.° dei cordoni posteriori, si presenta alterata la porzione più anteriore, compresa la zona ventralis; 5.° è pure interessata, benchè lievemente la zona terminalis di Lissauer, specialmente a sinistra, e la zona radicolaris posterior.

Tanto nel midollo dorsale che nel midollo cervicale non sono del tutto integri nemmeno i fasci di Gowers.

Nel *midollo lombare* (vedi figura) si riscontrò pure: 1.° assai lieve degenerazione dei fasci piramidali diretti, più marcata a destra; 2.° spiccata degenerazione dei fasci laterali piramidali, pressochè eguale d'ambo i lati; 3.° degenerazione della porzione più anteriore del funiculus posterior, compresa la zona ventralis; è (specialmente in rapporto ai segmenti più inferiori del midollo lombare) relativamente risparmiata dalla degenerazione una piccola zona che corrisponderebbe al campo ovale di Flechsig; è compreso anche nella zona degenerata quel tratto che corrisponde alla virgola di Schultze; 4.° degenerazione pure delle zone radicularis posterior e della zona di Lissauer.

Nel *midollo sacrale* degenerazione dei cordoni posteriori pressochè *in toto*; è alquanto meno interessato però il piccolo triangolo di Gombault e Philippe.



Midollo lombare (2.° seg.). Metodo di Pal.
Disegno col microscopio semplice.

A proposito delle alterazioni riscontrate e descritte col metodo di Weigert-Pal, dobbiamo dire che numerosi preparati di controllo eseguiti col picrocarminio e col metodo di V. Gieson ci permisero di ritenere trattarsi di una leggiera rarefazione delle fibre nervose con lieve ispessimento del tessuto di sostegno, piuttosto che di una vera e propria sclerosi dei fasci alterati (pseudosclerosi d'origine vascolare): lo stesso metodo di V. Gieson ci permise pure di affermare l'esistenza di diffuse, benchè lievi, alterazioni vascolari.

***

Esposti così dettagliatamente i risultati delle nostre indagini a noi parrebbe inutile di aggiungere altre considerazioni intorno ad essi, tanto più che essi, come vedremo, non hanno che il valore di tatti osservati e non possono indurci a piegare verso qualcuna delle dottrine patogenetiche tuttora esistenti per spiegare l'origine di questa rara e interessante forma morbosa: a noi pare che in argomenti di questo genere, importi sopratutto di accrescere il numero delle comunicazioni delle singole osservazioni fatte con un certo metodo e con una certa diligenza, lasciando all'avvenire di giovarsi dei fatti osservati per trarne delle conclusioni fondate su dati obbiettivi.

Però, se, sia pur brevemente, dopo l'esposizione dettagliata dell'esame istologico dei singoli organi da noi fatta, noi vogliamo

confrontare i risultati degli esami stessi e dell'autopsia con quelli descritti dagli altri autori (e son pochi) che diedero dei casi da loro esaminati delle descrizioni anatomo-patologiche un po' minute, noi troviamo che il nostro caso ne ricorda parecchi altri, nei quali pure si riscontrarono alterazioni cardio-vascolari (ateroma, lesioni valvolari, ecc.), polmonari (enfisema, bronchite cronica, ecc.), epatiche, renali, ecc. analoghe a quelle trovate nel nostro caso.

Infine le lesioni da noi riscontrate all'esame del midollo spinale, vennero pure già da altri autori riscontrate anche nelle diverse e molteplici localizzazioni da noi accennate. Sfortunatamente noi non abbiamo potuto prendere in esame i gangli spinali, i nervi periferici e il simpatico così che non possiamo dir nulla in proposito.

Noi non vogliamo certamente qui entrare nella discussione delle numerose dottrine messe avanti per interpretare la patogenesi della malattia di PAGET: tralasceremo quindi di dire delle differenti ipotesi che fanno di questa forma morbosa un'osteite cronica, un'osteite reumatizzante cronica, un'osteomalacia ipertrofica benigna, che l'attribuiscono alla lesione d'una ghiandola vascolare sanguigna, o all'ateroma dell'arteria nutrizia dell'osso, ecc. Diremo solo che le due dottrine che si contendono tuttora con maggiore autorità il primato sono l'ipotesi dell'eredosifilide (sostenuta da LANNELONGUE e da FOURNIER) e quella che fa della malattia in questione una trofonevrosi ossea. È riguardo a quest'ultima interpetrazione specialmente che gli AA. hanno fatto risaltare l'importanza particolare delle lesioni, riscontrate al microscopio, del midollo spinale. Già GILLES DE LA TOURETTE e MAGDELAINE hanno messo in rapporto le lesioni dei cordoni posteriori, constatate nel loro caso, colle alterazioni delle ossa: è difficile però il poter asserire che l'alterazione ossea sia qui un disturbo trofico d'origine midollare, come si osserva in altre forme organiche del sistema nervoso e come venne dimostrato anche da numerose ricerche sperimentali.

Infatti L. LEVI che nel 1897 ha riferito un'autopsia d'una malata di RAYMOND, ha notato nel midollo spinale delle lesioni abbondanti ed estese, come abbiamo descritto noi nel nostro caso, ma si domanda se la concomitanza di queste lesioni con quelle delle ossa non riconosca per avventura la stessa origine nell'arteriosclerosi generalizzata, opinione questa condivisa da HUDELO e HEITZ D'altra parte non bisogna dimenticare l'esistenza di casi di PAGET senza lesione alcuna del midollo spinale.

Quanto alle lesioni presentate dal midollo nel nostro caso, già abbiamo detto che si tratta più che di una vera e propria sclerosi degenerativa, di una pseudosclerosi: riguardo alla sistematizzazione delle lesioni stesse, è lecito attribuire le lesioni delle vie piramidali alla grave deformazione della colonna vertebrale, specialmente rilevante — come si vide — alla regione cervicale. Non si può — evidentemente — invocare la stessa causa per spiegare la lesione dei cordoni posteriori, dei fasci cerebellari diretti.

E nemmeno si può in questo caso parlare di una localizzazione delle lesioni dei fasci posteriori ad un determinato sistema di fibre come talvolta accade di osservare (anche ad uno di noi fu possibile — in un caso di polineurite verosimilmente anilinica con interessamento del midollo spinale — la dimostrazione di una simile particolarità): infatti se qui la relativa integrità del triangolo (tanto discusso, per altro), di Gombault e Philippe nel midollo sacrale, e del campo ovale di Flechsig nel lombare parlavano per una certa immunità del sistema delle fibre endogene, la lesione presente in tutto il midollo della zona cornu-commissurale senza parlare della lesione della virgola di Schultze veniva a contraddire ad una tale supposizione. Si tratta cioè nel nostro caso, anche prescindendo dalla lesione delle vie piramidali, di una alterazione diffusa che ha interessato i più diversi fasci e i diversi sistemi di un medesimo fascio. Escludere nel nostro caso un rapporto tra i fatti di pseudosclerosi osservati e le alterazioni vascolari esistenti ci parrebbe almeno imprudente.

Il nostro caso non ci autorizza quindi, come dicevamo poc'anzi, ad avvicinarci in modo deciso piuttosto all'una che all'altra delle dottrine ora in auge: certo noi non abbiamo trovato nell'autopsia del caso riferito, fatti sicuri che ci permettessero di accettare la dottrina dell'eredo sifilide, mentre abbiamo riscontrato delle alterazioni midollari alle quali da taluni auori si è attribuita un'importanza patogenetica. Allo stato attuale delle nostre conoscenze noi non vorremmo azzardare però un'affermazione nemmeno in questo senso, decisi — come si disse — a volere con questo modestissimo lavoro portare un semplice contributo d'osservazione all'anatomo-patologia di una forma morbosa interessante e rara, quale è la malattia ossea di Paget.

Ci facciamo un dovere di ringraziare qui vivamente il prof. Veratti, aiuto del Laboratorio di Patologia generale dell'Università di Pavia e il prof. Zenoni, prosettore-aggiunto nell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Ospedale Maggiore per la cortesia usataci nel prendere in esame i nostri preparati, nell'interpretazione dei quali la loro competenza ci fu di validissimo aiuto.

Milano, febbraio 1906.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Barthélemy, Maladie osseuse de Paget chez l'homme et maladie du son chez le cheval. Thèse de Lyon, 1901.
(2) Gilles dela Tourette et Magdelaine, Sur un cas d'ostéide déformante de Paget. Nouv. Icon. de la Salp., 1894.
(3) Gilles de la Tourette et Marinesco, Nouv. Icon. de la Salp., 1896).
(4) Goodharth, Obsteitis deformans. British Med. Journ., London 1885.
(5) Guinon, Cas d'hypérostoses généralisées. Boll. Soc. Anat., Paris 1885.
(6) Huchard, The American Journal of the med. Science, 1901
(7) Hudelo et Heitz, Nouv. Icon. de la Salp., 1901, pag. 415.
(8) Levi L., Bull. de la Soc. Anat., 1896.
(9) Ménétrier et Gaukler, Soc. med. des Hôp., 4 juin 1903.
(10) Moizard et Bourges, De l'ostéite de Paget. Arch. de Méd. experiment., 1892.
(11) Paget I., On a form of chronic inflammation of bones. Med. Ch. Tras., London 1877.
— Trans. med.-ch., LX, 1877, pag. 37.
— Addidional cases of obsteitis deformans. C. Soc., London 1882 .
— Trans. Path. Soc., XXVI, 1884-85, pag. 382.
— Med. Press and Circ., 1890, I, pag. 515.
— Trans. Med. chir., LXV, 1892, pag. 225.
(12) Rusconi U. e Sconfietti A., Morgagni, n. 11, 1901.
(13) Robin, Notes sur un cas d'ostéite déformante de Paget. Nouv. Icon. de la Salp., 1894.
(14) Stilling, Virchow's Arch., 1890.
(15) Thibierge, De l'ostéite déformante de Paget. Arch. gen. de Méd., Janvier 1890, pag. 52 .
(16) Vincent J., Maladie osseuse de Paget. Thèse de Paris, 1904.

Milano - Tipografia Indipendenza - Corso Indipendenza, 23 Via Giulio Uberti).